

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diclofenac Angelini 25 mg compresse gastroresistenti
Diclofenac Angelini 50 mg compresse gastroresistenti
Diclofenac Angelini 100 mg supposte
Diclofenac Angelini 75 mg/3ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente da 25 mg contiene 25 mg di diclofenac sodico.
Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ogni compressa gastroresistente da 50 mg contiene 50 mg di diclofenac sodico.
Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ogni supposta da 100 mg contiene 100 mg di diclofenac sodico.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Ogni fiala da 75 mg contiene 75 mg di diclofenac sodico.
Eccipiente(i) con effetti noti: alcool benzilico 120 mg, glicole propilenico e sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.
Supposta.
Soluzione iniettabile per uso intramuscolare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Compresse, supposte

Malattie reumatiche infiammatorie e degenerative quali:

- artrite reumatoide, spondilite anchilosante
- artrosi
- reumatismi non articolari

Stati dolorosi da flogosi di origine non reumatica o a seguito di un trauma.

Trattamento sintomatico della dismenorrea primaria.

Fiale

Nel trattamento sintomatico degli episodi dolorosi acuti in corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico e di spasmi della muscolatura liscia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti somministrando la minima dose efficace per la minima durata necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Compresse gastroresistenti

Adulti

Come regola, il dosaggio iniziale giornaliero è di 100 - 150 mg. In casi più lievi, nonché nelle terapie a lungo termine, di solito sono sufficienti 75 - 100 mg al giorno. Il dosaggio giornaliero andrà suddiviso in 2 - 3 dosi frazionate. Per eliminare il dolore notturno e la rigidità mattutina, il trattamento con compresse durante il

giorno può essere integrato dalla somministrazione di una supposta al momento di coricarsi (fino ad un dosaggio massimo giornaliero di 150 mg).

Le compresse vanno deglutite intere con un po' di liquido, e non devono essere frantumate o masticate.

Pertanto, in tutti i casi in cui sia necessario somministrare dosi unitarie da 75 mg, deve essere impiegato un'altra forma farmaceutica di Diclofenac Angelini.

Nella dismenorrea primaria, il dosaggio giornaliero, che va adattato individualmente, è di 50 - 150 mg; inizialmente si dovrebbe somministrare una dose di 50 - 100 mg, e, se necessario, aumentarla nel corso dei successivi cicli mestruali, fino ad un massimo di 150 mg al giorno. Il trattamento dovrebbe iniziare alla comparsa dei primi sintomi e, in base alla sintomatologia, continuare per qualche giorno. Il dosaggio giornaliero andrà suddiviso in 2 - 3 somministrazioni.

Anziani

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati (vedere anche paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti

Diclofenac Angelini non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 14 anni.

Supposte

Le supposte devono essere inserite bene nel retto. Si raccomanda di utilizzare le supposte dopo l'evacuazione delle feci.

Da non somministrare per bocca poiché solo per uso rettale.

Adulti

Come regola, il dosaggio iniziale giornaliero è di 100 - 150 mg. In casi più lievi, nonché nelle terapie a lungo termine, di solito sono sufficienti 75 - 100 mg al giorno. Il dosaggio giornaliero andrà suddiviso in 2 - 3 dosi frazionate. Per eliminare il dolore notturno e la rigidità mattutina, il trattamento con compresse durante il giorno può essere integrato dalla somministrazione di una supposta al momento di coricarsi (fino ad un dosaggio massimo giornaliero di 150 mg).

Nella dismenorrea primaria, il dosaggio giornaliero, che va adattato individualmente, è di 50 - 150 mg; inizialmente si dovrebbe somministrare una dose di 50 - 100 mg, e, se necessario, aumentarla nel corso dei successivi cicli mestruali, fino ad un massimo di 150 mg al giorno. Il trattamento dovrebbe iniziare alla comparsa dei primi sintomi e, in base alla sintomatologia, continuare per qualche giorno.

Le supposte non devono essere frantumate o suddivise, poiché condizioni di conservazione non corrette possono causare una distribuzione non omogenea della sostanza attiva.

Pertanto, in tutti i casi in cui sia necessario somministrare dosi unitarie inferiori a 100 mg, devono essere impiegate altre forme farmaceutiche di Diclofenac (50 mg compresse gastroresistenti, 50 mg compresse solubili o 75 mg compresse a rilascio prolungato).

Anziani

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati (vedere anche paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti

Diclofenac Angelini 100 mg supposte non deve essere usato in bambini e adolescenti.

Fiale

La posologia è generalmente una fiala al giorno, iniettata per via intramuscolare e in profondità nel quadrante supero-esterno della natica. Eccezionalmente, in casi gravi (coliche) si possono somministrare due iniezioni al giorno (una in ciascuna natica) separate da un intervallo di alcune ore. Alternativamente è possibile combinare una fiala con altre forme di Diclofenac Angelini, fino ad un dosaggio massimo giornaliero di 150 mg.

Diclofenac Angelini fiale non dovrebbe essere somministrato per più di due giorni; se necessario, il trattamento può essere continuato con diclofenac compresse o supposte. L'uso del prodotto va limitato agli adulti. Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, al sodio metabisolfito o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, in genere verso gli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei e in particolare verso l'acido acetilsalicilico.
- Malattie epatiche pregresse.
- Ulcera, sanguinamento o perforazione gastrointestinale in atto.

- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Ultimo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Grave insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza cardiaca congestizia conclamata (classe II-IV dell'NHYHA), cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale.
- In soggetti con emorragie in atto e diatesi emorragica.
- Come altri antinfiammatori non steroidei (FANS), Diclofenac Angelini è controindicato anche in quei soggetti nei quali si sono verificati, dopo assunzione di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori, accessi asmatici, orticaria, riniti acute.
- Il prodotto non deve essere usato in corso di terapia diuretica intensiva
- In caso di alterazioni dell'emopoiesi
- Le supposte non devono essere somministrate a pazienti con emorroidi o che siano stati recentemente affetti da proctite

Diclofenac Angelini non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 14 anni.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

L'uso di Diclofenac Angelini in concomitanza con altri FANS sistemici, inclusi gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2, deve essere evitato a causa della mancanza di qualsiasi evidenza che dimostri benefici sinergici e sulla base di potenziali effetti indesiderati additivi.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata del trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Anziani: sul piano medico di base è richiesta cautela negli anziani. In particolare, nei pazienti anziani fragili o in quelli con un basso peso corporeo, si raccomanda l'utilizzo della più bassa dose efficace.

Come con altri FANS, possono in rari casi verificarsi anche reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi, senza una precedente esposizione al Diclofenac.

Come altri FANS, Diclofenac può mascherare i segni e i sintomi di infezioni a causa delle sue proprietà farmacodinamiche.

Effetti gastrointestinali

Durante il trattamento con tutti i FANS, incluso diclofenac, sono state riportate e possono comparire in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, che possono essere fatali. Esse hanno in genere conseguenze più gravi negli anziani. Se in pazienti in terapia con diclofenac compaiono sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione, il medicinale deve essere interrotto.

Come con tutti i FANS, incluso diclofenac, è obbligatoria una stretta sorveglianza medica e particolare cautela deve essere usata nel prescrivere Diclofenac a pazienti con sintomi indicativi di disordini gastrointestinali (GI) o con una storia indicativa di ulcerazioni gastriche o intestinali, sanguinamento o perforazione (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di sanguinamento GI è più alto con dosi aumentate di FANS e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione. Gli anziani hanno una frequenza maggiore di reazioni avverse, soprattutto sanguinamento gastrointestinale e perforazione che possono essere fatali.

Per ridurre il rischio di tossicità GI in pazienti con una storia di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione, e negli anziani, il trattamento dovrebbe essere iniziato e mantenuto con la più bassa dose efficace.

L'uso concomitante di agenti protettori (inibitori di pompa protonica o misoprostolo) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che richiedono l'uso concomitante di medicinali contenenti basse

dosi di acido acetilsalicilico (ASA)/aspirina o altri medicinali che possono aumentare il rischio gastrointestinale.

Pazienti con storia di tossicità GI, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo addominale inusuale (soprattutto emorragia GI). È raccomandata cautela in pazienti che assumono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi sistemici, anticoagulanti, agenti antiaggreganti o inibitori selettivi del reuptake della serotonina (vedere paragrafo 4.5).

Anche in pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn deve essere esercitata una stretta sorveglianza medica e cautela poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Effetti epatici

In caso di prescrizione di Diclofenac a pazienti affetti da insufficienza epatica è necessaria stretta sorveglianza medica in quanto la loro condizione può essere esacerbata.

Come con altri FANS, incluso diclofenac, possono aumentare i valori di uno o più enzimi epatici. Durante trattamenti prolungati con Diclofenac, sono indicati come misura precauzionale, regolari controlli della funzionalità epatica. Se i parametri di funzionalità epatica risultano persistentemente alterati o peggiorati, se si sviluppano segni clinici o sintomi consistenti di epatopatia, o se si verificano altre manifestazioni (per es. eosinofilia, rash), il trattamento con Diclofenac deve essere interrotto. Un'epatite con l'uso di diclofenac può verificarsi senza sintomi prodromici.

Particolare cautela deve essere posta nell'uso di Diclofenac nei pazienti con porfiria epatica, in quanto potrebbe scatenare un attacco.

Effetti renali

Poiché in associazione alla terapia con FANS, incluso diclofenac, sono stati riportati ritenzione di fluidi ed edema è richiesta particolare cautela in caso di insufficienza cardiaca o renale, storia di ipertensione, negli anziani, in pazienti in trattamento concomitante con diuretici o con medicinali che possano influire significativamente sulla funzionalità renale e in quei pazienti con una sostanziale deplezione del volume extracellulare dovuta a qualsiasi causa (per es. prima o dopo interventi chirurgici maggiori) (vedere paragrafo 4.3). In tali casi, quando si somministra Diclofenac si raccomanda per precauzione il monitoraggio della funzionalità renale. L'interruzione della terapia è normalmente seguita da un ritorno alle condizioni pre-trattamento.

Effetti cutanei

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in **associazione** con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio per queste reazioni: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. Diclofenac Angelini deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici indicano che l'uso di diclofenac (specialmente ad alte dosi, 150 mg/die ed in trattamenti a lungo termine) può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus).

I pazienti che presentano significativi fattori di rischio di eventi cardiovascolari (ad es: ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo) devono essere trattati con diclofenac solo dopo attenta considerazione. Dato che i rischi cardiovascolari del diclofenac possono aumentare con la dose e la durata dell'esposizione, si devono usare la minima durata possibile e la minima dose giornaliera efficace. La risposta alla terapia e la necessità di miglioramento dei sintomi devono essere rivalutate periodicamente.

Effetti ematologici

L'uso di Diclofenac Angelini compresse gastroresistenti è raccomandato solo per trattamenti a breve termine. Durante trattamenti prolungati con diclofenac, come con altri FANS, sono raccomandati controlli della crasi ematica.

Come altri FANS, Diclofenac può inibire temporaneamente l'aggregazione piastrinica. Pazienti con difetti di emostasi devono essere attentamente monitorati.

Asma preesistente

In pazienti con asma, rinite allergica stagionale, rigonfiamento della mucosa nasale (per es. polipi nasali), malattie polmonari ostruttive croniche o infezioni croniche del tratto respiratorio (specialmente se collegate a sintomi simili alla rinite allergica), sono più frequenti che in altri pazienti reazioni ai FANS quali esacerbazioni dell'asma (cosiddetta intolleranza agli analgesici/asma da analgesici), edema di Quincke o orticaria. Si raccomanda pertanto speciale precauzione in tali pazienti (predisporre all'emergenza). Questo vale anche per i pazienti allergici ad altre sostanze, per es. con reazioni cutanee, prurito o orticaria.

Diclofenac soluzione iniettabile

Si raccomanda particolare cautela quando Diclofenac è utilizzato per via parenterale in pazienti con asma bronchiale, in quanto i sintomi possono essere esacerbati.

Le istruzioni per l'iniezione intramuscolare devono essere seguite rigorosamente, per evitare eventi avversi nel sito di iniezione che possono causare debolezza muscolare, paralisi muscolare, ipoestesia e necrosi nel sito di iniezione.

Diclofenac Angelini soluzione iniettabile contiene **alcool benzilico** (40mg per ml), pertanto non deve essere dato ai bambini prematuri o ai neonati.

Può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei bambini fino a 3 anni di età.

Diclofenac Angelini soluzione iniettabile contiene **glicole propilenico**, pertanto può causare sintomi simili a quelli causati dall'alcool.

Diclofenac Angelini soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per fiala, quindi è praticamente senza sodio.

Diclofenac compresse gastroresistenti contiene **lattosio**, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le seguenti interazioni comprendono quelle osservate con Diclofenac compresse gastroresistenti e/o altre forme farmaceutiche di diclofenac.

Litio: se somministrato in concomitanza, diclofenac può elevare le concentrazioni plasmatiche di litio. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Digossina: se somministrato in concomitanza, diclofenac può elevare concentrazioni plasmatiche di digossina. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di digossina.

Diuretici ed agenti antipertensivi: come altri FANS, l'uso concomitante di diclofenac con diuretici o agenti antipertensivi (es.: betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina-ACE) può causare una diminuzione del loro effetto antipertensivo. Quindi, la associazione deve essere assunta con cautela ed i pazienti, soprattutto anziani, devono ricevere il monitoraggio periodico della loro pressione sanguigna. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente, in particolare per i diuretici e gli ACE inibitori a causa di un aumentato rischio di nefrotossicità. Il trattamento concomitante con farmaci risparmiatori di potassio può essere associato con aumento dei livelli sierici di potassio che devono essere quindi monitorati frequentemente (vedere paragrafo 4.4).

Altri FANS e corticosteroidi: l'uso concomitante di diclofenac e di altri antinfiammatori non steroidei sistemici o corticosteroidi può aumentare l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti e agenti antiplastrinici: si raccomanda cautela, poichè la somministrazione concomitante potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento. Sebbene le indagini cliniche non sembrano indicare un'influenza di diclofenac sull'azione degli anticoagulanti, vi sono segnalazioni di un aumento del rischio di emorragia nei pazienti che assumono concomitantemente diclofenac e anticoagulanti. Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio di tali pazienti.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): la somministrazione contemporanea di FANS sistemici, incluso diclofenac, e SSRIs può aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Antidiabetici: gli studi clinici hanno dimostrato che il diclofenac può essere somministrato insieme ad antidiabetici orali senza che ne influenzi l'effetto clinico. Tuttavia, sono stati riportati casi isolati di effetto sia ipo- sia iperglicemizzante, con la necessità di modificare la posologia degli agenti antidiabetici somministrati durante il trattamento con diclofenac. Per questo motivo, in caso di terapia concomitante, si raccomanda come misura precauzionale il monitoraggio dei livelli ematici di glucosio.

Metotrexato: Diclofenac può inibire la liberazione tubulare renale di metotrexato aumentandone i livelli. È raccomandata cautela in caso di somministrazione di FANS, incluso diclofenac 24 ore prima o dopo un trattamento con metotrexato poichè le concentrazioni ematiche di metotrexato e di conseguenza la tossicità di questa sostanza possono aumentare.

Ciclosporina: per il suo effetto sulle prostaglandine renali, il diclofenac, come altri FANS, può aumentare la nefrotossicità della ciclosporina. Pertanto, il diclofenac va somministrato a dosaggi inferiori a quelli che sarebbero utilizzati in pazienti non in terapia con ciclosporina.

Antibatterici chinolonici: sono stati segnalati casi isolati di convulsioni, probabilmente dovuti all'uso concomitante dei chinoloni e dei FANS.

Fenitoina: Quando si utilizza fenitoina insieme a diclofenac, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

Colestipolo e colestiramina: Questi agenti possono indurre un ritardo o una diminuzione nell'assorbimento di diclofenac. Quindi, si raccomanda di somministrare il diclofenac almeno un'ora prima o 4-6 ore dopo la somministrazione di colestipolo/colestiramina.

Potenti inibitori del CYP2C9: Si raccomanda cautela quando si prescrive il diclofenac insieme a potenti inibitori del CYP2C9 (come sulfonpirazone e voriconazolo); ciò potrebbe portare ad un incremento significativo delle concentrazioni plasmatiche di picco e dell'esposizione al diclofenac, dovuti all'inibizione del metabolismo dello stesso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il diclofenac non deve essere

somministrato se non in casi strettamente necessari. Se il diclofenac è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta più basse possibile e la durata del trattamento più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a :

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios; la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:
- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente, il diclofenac è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Come altri FANS, il diclofenac passa nel latte materno in piccole quantità. Pertanto, Diclofenac non deve essere somministrato durante l'allattamento per evitare effetti indesiderati nel lattante.

Fertilità

Come per altri FANS, l'uso di Diclofenac può alterare la fertilità femminile e non è raccomandato in donne che desiderino concepire. Deve essere considerata la sospensione di Diclofenac in donne che abbiano difficoltà di concepimento o che siano sottoposte ad accertamenti sull'infertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti nei quali si fossero verificati disturbi della visione, capogiri, vertigini, sonnolenza o altri disturbi del sistema nervoso centrale con l'uso di Diclofenac dovrebbero astenersi dal guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate per frequenza, per prima la più frequente, utilizzando la seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

I seguenti effetti indesiderati includono quelli riportati con l'uso a breve o a lungo termine.

Tabella 1

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro	trombocitopenia, leucopenia, anemia (compresa l'anemia emolitica e aplastica), agranulocitosi.
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	ipersensibilità, reazioni anafilattiche e anafilattoidi (comprese ipotensione e shock).
Molto raro	edema angioneurotico (incluso edema facciale).
Disturbi psichiatrici	
Molto raro	disorientamento, depressione, insonnia, incubi, irritabilità, reazioni psicotiche
Patologie del sistema nervoso	
Comune	cefalea, capogiri
Raro	sonnolenza

Molto raro	parestesie, compromissione della memoria, convulsioni, ansietà, tremori, meningite asettica, alterazioni del gusto, accidenti cerebrovascolari.
Patologie dell'occhio	
Molto raro	disturbi della visione, visione offuscata, diplopia.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune	vertigini
Molto raro	tinnito, peggioramento dell'udito.
Patologie cardiache	
Molto raro	palpitazioni, dolore toracico, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
Patologie vascolari	
Molto raro	ipertensione, vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	Asma (compresa dispnea)
Molto raro	Polmonite
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, anoressia.
Raro	Gastrite, emorragia gastrointestinale, ematemesi, diarrea emorragica, melena, ulcera gastrointestinale (con o senza sanguinamento o perforazione).
Molto raro	Colite (compresa colite emorragica ed esacerbazione di colite ulcerativa o morbo di Crohn), costipazione, stomatite (inclusa stomatite ulcerativa), glossite, disturbi esofagei, stenosi intestinale diaframma-simile, pancreatite.
Non nota	Colite ischemica
Patologie epatobiliari	
Comune	Aumento delle transaminasi.
Raro	Epatite, ittero, disturbi epatici.
Molto raro	Epatite fulminante, necrosi epatica, insufficienza epatica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash.
Raro	Orticaria.
Molto raro	Eruzioni bollose, eczema, eritema, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson,

	necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), dermatite esfoliativa, perdita di capelli, reazione di fotosensibilità, porpora, porpora allergica, prurito.
Patologie renali e urinarie	
Molto raro	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria, sindrome nefrotica, nefriti interstiziali, necrosi papillare renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Diclofenac soluzione iniettabile: Reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione
	Diclofenac supposte: Irritazione al sito di applicazione
Raro	Diclofenac soluzione iniettabile: Necrosi al sito di iniezione, edema
Infezioni ed infestazioni	
Molto raro	Diclofenac soluzione iniettabile: Ascesso al sito di iniezione
Non nota	Diclofenac soluzione iniettabile: Necrosi nel sito di iniezione

Sperimentazioni cliniche e dati epidemiologici indicano in modo coerente un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p. es. infarto del miocardio o ictus) associati all'uso di diclofenac, soprattutto ad alte dosi (150 mg/die) e al trattamento a lungo termine (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>".

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non esiste un tipico quadro clinico risultante da un sovradosaggio di diclofenac. Il sovradosaggio può causare sintomi quali vomito, emorragia gastrointestinale, diarrea, capogiri, tinnito o convulsioni. Nel caso di avvelenamento significativo sono possibili insufficienza renale acuta e danni epatici.

Misure terapeutiche

Il trattamento dell'avvelenamento acuto da FANS, incluso diclofenac, consiste essenzialmente in misure di supporto e trattamento sintomatico. In caso di complicazioni come ipotensione, insufficienza renale, convulsioni, disturbi gastrointestinali e depressione respiratoria dovrebbero essere adottate le misure di supporto e trattamento sintomatico.

Terapie specifiche, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusione, non sono probabilmente di aiuto nell'eliminare i FANS, incluso diclofenac, a causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

Compresse gastroresistenti: Dopo l'ingestione di un sovradosaggio potenzialmente tossico si può considerare l'utilizzo di carbone attivo, mentre dopo l'ingestione di un sovradosaggio potenzialmente pericoloso per la vita si può considerare uno svuotamento gastrico (p. es. vomito, lavanda gastrica).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei – derivati dell'acido acetico e sostanze correlate, codice ATC: M01AB05.

Ha proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie.

- Analgesia: allevia il dolore di media e forte entità. La potenza analgesica di una dose giornaliera da 75 a 150 mg è pari a quella esercitata da indometacina (75 - 150 mg), acido acetilsalicilico (3 - 5 g).
- Flogosi e infiammazione: si è dimostrato almeno pari all'indometacina nel migliorare i parametri di efficacia clinica in corso di artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrosi, reumatismo extrarticolare, stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica e post-traumatica, a dosi da 75 a 150 mg al dì.

Il meccanismo d'azione si esplica, in parte, nell'inibizione competitiva e irreversibile della biosintesi delle prostaglandine e, in parte, nell'inibizione di enzimi lisosomiali.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento per os: completo.

Picco dei livelli serici: entro due ore.

Legame proteico: 99,7% (albumine).

Metabolismo: epatico, 40% biotrasformato nel primo passaggio epatico.

Eliminazione: 2/3 renale, 1/3 biliare (metaboliti glicuroconiugati).

Dopo circa 20 minuti dall'iniezione intramuscolare di 75 mg di diclofenac sodico, si ottiene il principale picco di concentrazione plasmatica, 2,5 µg/ml (8 µm/l).

La concentrazione plasmatica è dose-dipendente.

L'area sotto la curva (AUC), determinata dopo iniezione i.m., è circa due volte più estesa rispetto ad una stessa dose somministrata per via orale o rettale in quanto, quando somministrata per queste ultime vie, subisce l'effetto di primo passaggio.

Il profilo farmacocinetico rimane immutato anche dopo somministrazioni ripetute. Non vi sono fenomeni di accumulo se si osservano gli intervalli raccomandati tra una dose e l'altra.

Il diclofenac penetra nei fluidi sinoviali, dove si misurano i massimi di concentrazione 2-4 ore dopo la comparsa del picco plasmatico. Il $t_{1/2}$ apparente per l'eliminazione dai fluidi sinoviali è di 3-6 ore.

Tuttavia, dopo solo 4 o 6 ore le concentrazioni del principio attivo sono già più alte nei fluidi sinoviali che nel plasma e rimangono più alte fino a 12 ore.

La biotrasformazione del diclofenac sodico coinvolge parzialmente il meccanismo di glicuronazione della molecola come tale, ma principalmente si ha un'idrossilazione singola o multipla seguita dalla glicuronazione.

Circa il 60% della dose somministrata viene escreta con le urine sotto forma di metabolita; meno dell'1% viene escreto come sostanza immodificata. La parte rimanente della dose somministrata viene escreta con la bile e con le feci.

Non vi sono differenze rilevanti nell'assorbimento, metabolismo ed escrezione del farmaco età-dipendenti.

Nei pazienti con insufficienza renale, se viene osservato il normale schema posologico, non si verifica accumulo del principio attivo immodificato dopo somministrazione di una singola dose. Con valori di clearance della creatinina < 10 ml/minuto, i livelli plasmatici teorici allo steady-state dei metaboliti sono circa 4 volte più alti rispetto ai soggetti normali. Tuttavia, i metaboliti sono eliminati attraverso la bile.

In caso di insufficienza epatica (epatiti croniche, cirrosi non scompenstate), la cinetica ed il metabolismo del diclofenac sono gli stessi dei pazienti senza disturbi epatici.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: DL50

nel topo per os: 1300 mg/kg dopo 48 h: 231 mg/kg dopo 15 gg.

nel ratto per os: 1500 mg/kg dopo 48 ore: 233 mg/kg dopo 15 gg.

nella cavia per os: 1250 mg/kg dopo 48 ore.

La tossicità cronica nei trattamenti per os di 90 giorni nel ratto (dosi di 0,5 e 2 mg/kg/die) è risultata praticamente nulla.

Dosi di 5 e 15 mg/kg/die, somministrate per os nella scimmia Rhesus, non hanno indotto segni di tossicità.

Mutagenesi, carcinogenesi e teratogenesi: gli studi effettuati non hanno mostrato alcun effetto mutageno, carcinogenico del diclofenac.

Analgesia: test all'acido acetico nel ratto DE50 = 2,5 mg/kg p.o.
Antipiressia: test della febbre da lievito nel ratto: 0,5 mg/kg p.o.
Infiammazione: edema da carragenina nel ratto: DE50=2,1 mg/kg p.o.

Indice terapeutico analgesia: $\frac{DL_{50}}{DE_{50}}$: 88

Indice terapeutico infiammazione: $\frac{DL_{50}}{DE_{50}}$: 50

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Ogni compressa gastroresistente da 25 mg e da 50 mg contiene: *Eccipienti:* **lattosio** monoidrato, calcio fosfato dibasico biidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais, sodio carbossimetilamido (tipo A), magnesio stearato, silice colloidale anidra, acido metacrilico-etile acrilato copolimero (1:1) dispersione 30 per cento, trietile citrato, talco, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172).

Ogni supposta da 100 mg contiene:
Eccipienti: gliceridi semisintetici solidi.

Ogni fiala da 75 mg contiene:
Eccipienti: acetilcisteina - **alcol benzilico** 120 mg - **glicole propilenico** - mannitolo - **sodio idrossido** - acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Compresse: non pertinente.

Supposte: non pertinente.

Fiale: in assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3. Periodo di validità

Compresse gastroresistenti da 25 mg: 5 anni.

Compresse gastroresistenti da 50 mg: 18 mesi.

Supposte da 100 mg: 5 anni.

Soluzione iniettabile da 75 mg: 5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Supposte: conservare a temperatura inferiore ai 30°C.

Compresse gastroresistenti: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Soluzione iniettabile: tenere le fiale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Compresse gastroresistenti

Blister di polipropilene/alluminio o PVC/alluminio a prova di bambino contenente 60 e 30 compresse gastroresistenti da 25 mg e da 50 mg.

Supposte

Alveoli in PVC e polietilene contenenti 10 supposte da 100 mg.

Soluzione iniettabile

Fiale di vetro incolore da 3 ml - Scatola da 5 fiale da 3 ml da 75 mg.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia, 70

00181 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Diclofenac Angelini 60 compresse gastroresistenti da 25 mg – AIC n°. 035832017

Diclofenac Angelini 30 compresse gastroresistenti da 50 mg – AIC n°. 035832029

Diclofenac Angelini 10 supposte da 100 mg – AIC n°. 035832031

Diclofenac Angelini 5 fiale da 3 ml da 75 mg – AIC n°. 035832043

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 gennaio 2006

Data del rinnovo più recente: 24 febbraio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco